



Title	Anti-fibrotic effect of CCR2 antagonist on experimental murine scleroderma induced by bleomycin( 内容・審査結果要旨 )
Author(s)	石川, 真郷
Citation	
Issue Date	2019-03-22
URL	<a href="http://ir.fmu.ac.jp/dspace/handle/123456789/986">http://ir.fmu.ac.jp/dspace/handle/123456789/986</a>
Rights	This is the pre-peer reviewed version of the following article: [Exp Dermatol.], which has been published in final form at [https://doi.org/10.1111/exd.14088]. This article may be used for non-commercial purposes in accordance with Wiley Terms and Conditions for Use of Self-Archived Versions.
DOI	
Text Version	ETD

## 論文内容要旨

しめい 氏名	いしかわ まさと 石川 真郷
学位論文題名	Anti-fibrotic effect of CCR2 antagonist on experimental murine scleroderma induced by bleomycin (ブレオマイシン誘導皮膚硬化モデルにおける CCR2 阻害薬の抗線維化効果)
<p>全身性強皮症 (Systemic sclerosis :SSc) は、皮膚、肺を含む様々な臓器に線維化をきたす結合組織疾患である。線維化が生じる機序は明らかになっておらず、現在まで有効な治療法は極めて少ない。Monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1)はマクロファージや血管内皮細胞から産生される、単球や T 細胞の主要な遊走・活性化因子である。強皮症硬化皮膚の表皮・浸潤単核細胞・血管内皮細胞に MCP-1 が強く発現していることや、MCP-1 の受容体 CCR2 も活動性のある強皮症患者皮膚では強く発現していることが報告され、SScにおいて MCP-1 と CCR2 のシグナル経路が強皮症の皮膚硬化の機序で重要な位置を占めている可能性が示唆されてきた。本研究では、ブレオマイシン誘導性強皮症モデルマウスを用いて、CCR2 受容体拮抗薬 (RS-504393) を局所投与し、皮膚硬化および肺線維化に与える影響について検討した。C3H/HeJ マウス (6 週令、雌) の背部に、RS-504393 を、濃度が 4mg/kg、8mg/kg となるように調節し、100 <math>\mu</math>l 皮内注射した。6 時間後に同部位に ブレオマイシン (125 <math>\mu</math>g/ml) を 100 <math>\mu</math>l 皮内注射した。週 3 回 4 週間投与した後、6mm デルマパンチで背部のブレオマイシン注射部位の皮膚および肺組織を採取し、病理組織学的、生化学的な検討を行った。コントロールとして RS-504393 の代わりに PBS を投与した群を用いた。皮膚組織において、真皮厚はコントロール群と比較して RS-504393(4mg/kg)群では 10%減少し、RS-504393 (8mg/kg)群では 18%減少しており、組織学的な皮膚硬化の抑制が認められた。皮膚組織中の可溶性コラーゲン量はコントロール群と比較して、RS-504393(4mg/kg)群では 43%減少し、RS-504393 (8mg/kg)群では 45%の減少していた。真皮内に浸潤する肥満細胞数は、RS-504393 投与により有意に減少した。また、真皮内の <math>\alpha</math>-SMA 陽性筋線維芽細胞数は RS-504393 投与により有意に減少した。肺組織においては、肺胞壁の肥厚および炎症細胞浸潤の減少を認め、肺線維スコア (Ashcroft score) は減少傾向を示した。肺組織中の可溶性コラーゲン量はコントロール群に比べて有意に減少していた。以上より、RS-504393 はブレオマイシン誘導性強皮症モデルマウスにおいて、皮膚および肺の線維化を抑制することが示唆された。この結果は、SSc に対する抗線維化薬として RS-504393 の可能性を示唆する。</p>	

※日本語で記載すること。1200字以内にまとめること。

## 学位論文審査結果報告書

平成 31 年 2 月 4 日

大学院医学研究科長様

下記のとおり学位論文の審査を修了したので報告いたします。

### 【審査結果要旨】

氏名 石川 真郷

学位論文題名 Anti-fibrotic effect of CCR2 antagonist on experimental murine scleroderma induced by bleomycin

(ブレオマイシン誘導皮膚硬化モデルにおける CCR2 拮抗薬の抗線維化効果)

石川氏の学位論文「Anti-fibrotic effect of CCR2 antagonist on experimental murine scleroderma induced by bleomycin」は、強皮症に類似した病理像を示すブレオマイシン誘発マウスモデルを用いて CCR2 受容体拮抗薬 (RS-504393) を局所投与して皮膚効果および肺線維化に与える影響を検討した論文である。C3H/HeJ マウスを 3 群に分け (名群 n=6)、RS-50439 を 4 mg/kg、8 mg/kg 皮下注と、コントロールとして PBS を週 3 回 4 週間投与後、ブレオマイシン (125 µg/ml) 100µl 週 3 回、4 週間投与後にブレオマイシン注射部位の皮膚および肺組織を採取し、病理組織学的、生化学的な検討を行っている。その結果、RS-504393 投与群において、コントロールに比して有意に真皮厚が減少し、皮膚組織中のコラーゲン量も低下している。組織学的にも真皮内に浸潤している肥満細胞、 $\alpha$ -SMA 陽性筋線維芽細胞数の有意の低下を認めている。肺組織においては、肺線維化スコアの減少傾向を認め、肺組織中の可溶性コラーゲン量もコントロールに比して有意の減少を認めた。以上の結果は、ケモカイン MCP-1 の受容体である CCR2 を受容体阻害剤でブロックすることで、強皮症モデルマウスで見られる皮膚および肺の線維化が抑制できることを示唆する結果である。強皮症においては、皮膚に浸潤したマクロファージ、Th2 細胞、マスト細胞より産生される TGF- $\beta$ 、MCP- I により線維芽細胞のコラーゲンの産生が誘導される。これら皮膚に浸潤した炎症細胞は、MCP- I の受容体である CCR2 を発現しており、MCP- I /CCR2 の経路をブロックすることで、皮膚硬化が制御可能であり、今後の治療開発につながる知見である。一方、CCR2 受容体拮抗薬で、皮膚硬化が完全にブロックできなかった点に関しては、MCP- I 以外の TGF- $\beta$  を介した線維化パスウェイの関与が考えられた。また、肺の線維化も、CCR2 受容体拮抗薬で抑制されたが、そのメカニズムに関しては、今後の検討が必要であるが、肺組織に浸潤しているマクロファージに対し同様に作用し、炎症、線維化に抑制的に働くことが考えられた。本論文は、CCR2 受容体拮抗薬が、強皮症に伴う皮膚硬化、肺線維化に対する抑制効果を示した興味ある論文で、本学学位授与に値するものと考えられる。

論文審査委員	主査：リウマチ膠原病内科学講座	教授	右田 清志
	副査：附属実験動物研究施設	教授	関口 美穂
	副査：呼吸器内科学講座	准教授	谷野 功典